Aus der Abteilung für Nuklearmedizin
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. U. Feine
des Medizinischen Strahleninstitutes
der Universität Tübingen

Untersuchungen der Xenon-Resorption bei verschiedenen Formen der Zystitis von Blasenerkrankungen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Martin L. Saur
aus Stuttgart

1979

Aus der Abteilung für Nuklearmedizin
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. U. Feine
des Medizinischen Strahleninstitutes
der Universität Tübingen

Untersuchungen der Xenon-Resorption bei verschiedenen Formen der Zystitis von Blasenerkrankungen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Martin L. Saur

aus Stuttgart

1979

Dekan: Prof. Dr. Dr. N. Schwenzer
Berichterstatter: Prof. Dr. U. Feine

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Offsetdruck Spengler
Lessingstraße 4 · 7401 Neustetten 1
Telefon (07472) 22145

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung	1
2.	Morphologische und physiologische Eigenschaften des Harnblasenepithels	2
3.	Zystitiden bei urologischen Erkrankungen	
	Ätiologie und Pathogenese	9
	Pathologische Anatomie	11
4.	Methodik und Material	14
5.	Meßergebnisse bei Variation der Aktivität sowie des Lösungsmittelvolumens und Auswertung der Ergebnisse	
	a) Variation der Aktivität	19
	b) Variation des Lösungsmittelvolumens	23
6.	Meßergebnisse, geordnet nach verschiedenen Krankheitsbildern und Auswertung der Ergebnisse	
	a) Ergebnisse	30
	b) Umrechnung der Impulsratensummen in µCi	34
	c) Statistische Auswertung	35
	d) Anhang: Rektumblasen	37
7.	Diskussion	39
8.	Zusammenfassung	41
9.	Literaturverzeichnis	43

1. Einleitung

Die Zystitis ist ein Krankheitsbild, welches auf mannigfaltigste Weise zu Tage tritt. Sie kommt bei beiden Geschlechtern vor, in der Jugend häufiger bei weiblichen Patienten, im fortgeschrittenen Alter dann auch bei Patienten männlichen Geschlechts.

Zur Diagnose der Zystitis führten bis jetzt hauptsächlich drei Kriterien,

1) subjektive Beschwerden des Patienten wie
   Pollakisurie, schmerzhaft-brennende Miktion,

2) Urinuntersuchung
   eitrige Trübung, Bakteriurie, Leukozytenvermehrung,

3) Zystoskopischer Befund,
   eventuell mit Biopsie.

Abgesehen von den subjektiven Beschwerden - und Beschwerden sind keine objektiven Diagnosekriterien - stehen also nur morphologische Befunde zur Erhärtung und Abklärung der Diagnose zur Verfügung. Eine Untersuchungsmethode für den Funktionszustand des Blasenepithels ist bisher noch nicht zur Verfügung gestanden.

Die wesentliche Funktion des Blasenepithels besteht darin, die Diffusion der im Urin gelösten harnpflichtigen Substanzen ins Gewebe einerseits und die Diffusion von Wasser in den hypertonen Harn andererseits - jeweils entlang eines beträchtlichen osmotischen Gefälles - zu verhindern.

VÖLTER (35,36) zeigte nun, zunächst bei Kaninchen mit radioaktiv markiertem Harnstoff, später bei menschlichen Blasen mit Xe^{133} (37), daß bei entzündeten Blasen diese physiologische Resorptionsbarriere herabgesetzt ist, d.h. die (unerwünschte) Resorption nimmt zu.

In dieser Arbeit soll nun an Hand dieser sogenannten Xe - Blasenexhalationsmessungen gezeigt werden,

1) inwiefern die Methode zur Erfassung von Zystitiden, vorkommend bei verschiedenen Krankheitsbildern - vorwiegend urologischer Art - geeignet ist,

2) inwieweit die Meßergebnisse spezifisch für die Zystitiden entsprechender Genese sind,

3) was die Variation verschiedener Parameter bewirkt.

2. Morphologische und physiologische Eigenschaften des Harnblasenepithels

Die Harnblase weist eine dreischichtige Wandung auf, welche - abgesehen von qualitativen Unterschieden - der der übrigen Harnwege gleicht.

1) Die gefaltete Tunica mucosa, das typische Übergangsepithel mit dem darunter liegenden Bindegewebe, der Lamina propria, welche Blutgefäße enthält. Das Bindegewebeskelett ist kräftig ausgebildet und läßt durch reichlich beigemischte elastische Fasern eine gewisse, durch den Muskeltonus regulierte Dehnung der Wandung zu. Weiterhin dient diese Lamina propria als Verschiebeschicht zur Unterlage, der

2) Tunica muscularis, der kräftigen Muskelschicht. Diese besteht aus glatten, durcheinandergeflochtenen Muskelfasern, welche innen und außen vorwiegend längs, dazwischen ringförmig angeordnet sind. Die Tunica muscul. paßt die Wandung den wechselnden Harnvolumina an und soll bei der Urinentleerung die Bauchpresse unterstützen.

3) Die - vom Blasenlumen her betrachtet - äußerste Schicht der Wandung bildet die Tunica adventitia. Sie wird dort, wo die Blase mit Peritoneum überzogen ist, entsprechend

durch die Tunica serosa mit Tela subserosa ersetzt. Diese Schichten enthalten Blut- und Lymphgefäße, auch vegetative Ganglienzellen und Nervenfasergeflechte (Plexus vesicalis), von welchen marklose Fasern in die übrigen Wandschichten ziehen (8).

Das Harnblasenepithel steht unter dem dauernden Einfluß der durch Füllung und Entleerung bedingten Volumenschwankungen (27). Obwohl die Blase für diese Anforderung Schleimhautreservefalten besitzt, muß sie sich darüberhinaus durch Umordnung der Epithelstruktur den verschiedenen Dehnungsstadien anpassen.

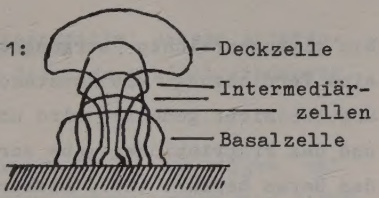
Morphologisch unterscheidet man beim Oberflächenepithel drei Zellformen:

1) Basalzellen

2) Intermediärzellen

3) Deckzellen.

Abb. 1:



Aus der Basalzelle entsteht über die Intermediärzelle die Deckzelle, welche nach MOHR (1969) das Endstadium einer funktionell bedingten Transformation darstellt. Alle Zellen bleiben jedoch mit der Basalmembran verbunden, welche das Epithel gegen das daruntergelegene Bindegewebe absetzt. Da diese Basalmembran nur 20 - 30 nm dick ist, kann sie nur elektronenmikroskopisch dargestellt werden und ist deshalb in der lichtmikroskopischen Ära nie beschrieben worden (28). Demzufolge ist auch die Erkenntnis, daß es sich bei dem Blasenepithel um kein mehrschichtiges, sondern um ein mehrreihiges Epithel - bei welchem alle Zellen Kontakt zur Basalmembran haben - handelt, noch relativ jung.

Die Tatsache der Mehrreihigkeit erklärt auch, weshalb das Übergangsepithel im gedehnten Zustand 2 - 3-schichtig erscheint, im ungedehnten Zustand jedoch 4 - und mehrschichtig:

bei echtem mehrschichtigem Epithel darf sich die Zahl der übereinanderliegenden Schichten nicht ändern, wohl aber bei mehrreihigem Epithel (1).

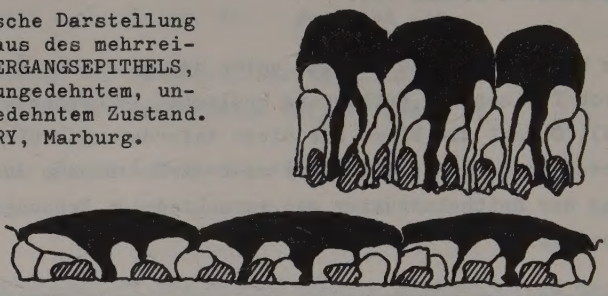


Abb. 2:
Schematische Darstellung des Aufbaus des mehrreihigen ÜBERGANGSEPITHELS, oben in ungedehntem, unten in gedehntem Zustand. Nach PETRY, Marburg.

Die glykogenreichen Übergangsepithelzellen zeigen apikal eine Verdichtung, die Crustazone, welche als besondere Schutzschicht gedeutet wird und die tieferen Epithellagen und das Propriabindegewebe vor dem schädlichen Eindringen des Harns bewahrt (28). Elektronenmikroskopisch erkennt man in dieser Crustazone zahlreiche Tonofilamente und kleine Bläschen, in welchen histochemisch neutrale Mucopolysaccharide nachgewiesen wurden (1).

Die Entwicklung zur wasserdichten Blase über die Ausbildung einer Blasenschutzschicht wird als entscheidender Evolutionsschritt der Säugetiere beim Übergang vom Meer- zum wesentlich härteren Landleben gedeutet (12). Meistens stoßen in der Blase zwei Phasen unterschiedlicher Osmolarität aufeinander: der meist hypertone Urin sowie die praktisch blutisotone Grundsubstanz des subepithelialen Gefäßbindegewebsraumes (1). Gemäß den allgemeinen physiologischen Gesetzen könnten also auf Grund des osmotischen Gefälles einerseits gelöste Harnbestandteile vom Lumen in die Schleimhaut und andererseits Wasser aus der Schleimhaut in das Harnblasenlumen diffundieren. Die Urinkonzentration bleibt jedoch konstant, obwohl die Kapillaren der Schleimhaut nur einige Mikrometer

vom Blasenlumen entfernt sind und der Diffusionsweg dementsprechend kurz wäre.

Dies verhindert das Oberflächenepithel, welches die Blasenwand relativ impermeabel für Wasser und kleine geladene Teilchen macht (17,10,22,31,18,24,14). Diese Barrierenfunktion kann von keinem anderen Epithel befriedigend erreicht werden. Als Ersatz dienende Rektum- bzw. Ileumblasen, welche bei operierten Blasenkarzinompatienten angelegt werden, zeigen eine stark erhöhte Resorption von Elektrolyten und Stickstoffausscheidungsprodukten. Die daraus resultierende hyperchloraemische Azidose bzw. Uraemie bedingt eine signifikante Zunahme der Morbidität und Mortalität bei zystektomierten Patienten (6,38).

Auf welche Art und Weise das Blasenepithel diesen Anforderungen gerecht wird, konnte bis jetzt noch nicht eindeutig geklärt werden.

1952 nahm GÖLDI zu diesem Problem Stellung und zeigte, daß in den Epithelzellen ein der Hyaluronsäure verwandter Stoff, das sogenannte Harnmukoid gebildet wird, welches dann nach Umwandlung in eine schwerlösliche Form die lumenseitige Epitheloberfläche gelartig überzieht und dadurch das Epithel vor der Einwirkung des hypertonen Harns schützt (11).

HICKS (15) postulierte zwei physiologische Barrieren:

1) Eine intrazelluläre Barriere an oder in der lumenseitigen Membran der Epithelzelle. Diese Barriere entspricht wohl der oben angeführten Chrustazone.

2) Eine extrazelluläre Schranke, die interzellulären Schlußleisten mit ihren in die Zellen einstrahlenden Tonofilamenten. Sie dichten die Deckzellen untereinander gegen das Blasenlumen ab und verhindern das Eindringen von Harnsubstanzen über Interzellularräume (15,20).

Aus dem Angeführten ergibt sich, daß nur ein unversehrter,

intakter Epithelverband die Schrankenfunktion zwischen Harn und blutisotoner Grundsubstanz aufrechterhalten kann. Auch die meisten Bakterien können eine intakte Blasenschleimhaut nicht durchdringen. Erst weitere zusätzliche Noxen, die zur Schädigung der Epithelzellen und damit zum Zusammenbruch der "Epithelphalanx" führen, können eine diffuse Cystitis verursachen (42).

Die Resorptionsbarrieren sind allem Anschein nach passiver Art und unter diesem Aspekt abhängig von der physikalisch - chemischen Struktur der Barriere. Wäre die Funktion nicht passiv, so müßte viel metabolische Energie aufgewendet werden, um die qualitativen und quantitativen Unterschiede zwischen Blut und Urin, welche ja zuvor in der Niere - auch unter Energieverbrauch - erst erreicht wurden, aufrechtzuerhalten. Die Tatsache, daß in der Blasenepithelmembran weder eine offensichtliche funktionelle Mitochondrienansammlung noch eine Nucleosidphosphat-Aktivität - wie in anderen Plasmamembranen - existiert, untermauert diese These der passiven Barrierefunktion (12).

Untersucht man nun die Epithelmembran genauer, so fällt auf, daß sie mit einem Durchmesser von 12nm dicker als andere Membranen ist. Die äußere hydrophile Schicht, welche ungefähr doppelt so dick wie die innere hydrophobe Schicht ist, hat eine einheitliche Struktur. Verdichtete Bezirke, welche aus einem hexagonalen Gitter aus sternförmigen Untereinheiten zusammengesetzt sind, werden von dünneren, unstrukturierten Membranbestandteilen abgelöst, die leicht verformbar sind (13,15,30).

Mit Hilfe von besonderen elektronenmikroskopischen Techniken konnte das Gittermuster durch WARREN und HICKS weiter untersucht werden: Die sternförmigen Untereinheiten, welche die Gitterstruktur aufbauen, bestehen ihrerseits aus 12 Teilen, welche zusammen den regelmäßigen sechseckigen Stern darstellen. Jeder dieser 12 Teile hat einen durchschnittlichen

Durchmesser von 3nm. Die Achsen der Sterne bilden mit der Achse des Gitters einen Winkel von 19° (41).

In Membranquerschnitten erscheinen die sternförmigen Untereinheiten als regelmäßig aufeinanderfolgende Membranverdichtungen, und zwar nicht nur in der äußeren, sondern auch - etwas schwächer ausgeprägt - in der inneren Membranschicht (s. Abb.). Der durchschnittliche Abstand von einem Sternzentrum zum andern beträgt 12 - 13nm (12).

Abb. 3:
oben: Blasenmembranquerschnitt. Nach HICKS et al.
rechts: Modell der Plaque-Gitterstruktur. Die sternförmigen Untereinheiten (schwarze Punkte) treten aus einiger Entfernung deutlicher hervor. Nach HICKS et al.

Es darf angenommen werden, daß diese hochdifferenzierte Struktur verantwortlich für die relative Impermeabilität ist:

Die Behandlung mit blasenkarzinomerzeugenden Agenzien wie Dibutylnitrosamin (DMN) oder Methylnitrosoharnstoff (MNU) bewirkt bei den Epithelzellen zunächst eine Entdifferenzierung und allmählich wird die normale, hochausdifferenzierte Oberflächenmembran durch eine dünnere, flexiblere Membran mit ausgesprochen filamentöser Oberfläche ohne hexagonaler Gitterstruktur ersetzt. Auch die Schlußleisten zwischen den Zellen gehen zugrunde und werden von den entarteten Zellen nicht ersetzt. Derartig veränderte Blasen zeigen im Laufe der Zeit parallel zur steigenden Anzahl der entdifferenzierten Zellen eine stetig zunehmende Resorptionssteigerung, das heißt einen Verlust der spezifischen Leistung des Oberflächenepithels.

Die biochemisch-analytischen Untersuchungen der Blasenmembrane haben bis jetzt zwar noch keine eindeutigen Ergebnisse bezüglich Struktur und Barrierefunktion erbracht und sollen auch im Rahmen dieser Arbeit nicht ausdiskutiert werden, es mögen jedoch einige bemerkenswerte Eigenschaften angeführt werden.

Proteinkomponente: Wenn die Blasenmembran in gefrorenem Zustand geätzt wird, sieht man die Bestandteile der sternförmigen Untereinheiten wie Stäbchen aus der Membran ragen (34). Da gefriergeätzte Erythrozyten ähnliche Strukturen zeigen und deren Stäbchen als Glykophorin, ein Glykoproteid, identifiziert werden konnten (29,33), kann man auf Grund dessen annehmen, daß die Stäbchen der Blasenmembran ebenfalls aus einem Protein bestehen, in diesem Fall ein Proteinstäbchen von 12nm Länge und 3nm Durchmesser sowie einem Molekulargewicht von circa 70 000. Allerdings war bei einem Analyseversuch der Membranproteine nach ihrem Molekulargewicht die Komponente mit dem Molekulargewicht 70 000 zwar deutlich feststellbar, aber nicht besonders prädominierend. Es ist also bis jetzt noch nicht möglich, einen exakten Zusammenhang zwischen der Struktur der Untereinheiten und der Proteinkomponente aufzuzeigen.

Lipidkomponente: Das Lipid: Protein Verhältnis der Blasenmembran ist, verglichen mit anderen Membranen, ziemlich hoch. Vier Lipidkomponenten herrschen vor: Cholesterin, Phosphatidyläthanolamin sowie Cerebroside, außerdem konnten noch Sphingolipide nachgewiesen werden. Höchstwahrscheinlich setzen die Cerebroside die Wasserpermeabilität herab: Leber- und Erythrozytenplasmamembranen, welche gut wasserdurchlässig sind, weisen keinen Cerebrosidgehalt auf, ansonsten ist ihre Lipidzusammensetzung jedoch ganz ähnlich. Cholesterin, von COHEN in den Liposomen nachgewiesen (9), verstärkt die Impermeabilität, indem es eine dichte Lipidschicht auch während der mechanischen Belastung des Epithels bei Blasenkontraktion und -dilatation gewährleistet (12).

Aminosäurenanalyse: Hier fällt ein ungewöhnlich hoher Prolingehalt von 8,4mol % auf. Prolinreste mit ihren Carbonylgruppen sind hydrophil und haben einen spezifischen Einfluß auf die Proteinkonformation. Bezogen auf die hochmolekularen Mucoproteidverbindungen, welche stäbchenförmig angeordnet sind (s.o.), könnten sie mitverantwortlich für die sternförmige Konfiguration dieser Proteidstäbchen sein, indem die hydrophilen Prolinreste nach außen angeordnet sind, somit die hydrophoben Reste nach innen und dadurch eine sechseckige Sternform erzwungen wird (12).

Carbonylgruppen von Prolinresten sowie die Kohlenhydratgruppen von Glykoproteiden und Glykolipiden könnten dazuhin Hydratwasser als Hydrathülle so ausrichten, daß dadurch die Permeabilität der Membran beträchtlich reduziert wird. Allerdings ist darüber noch wenig bekannt (12).

3. Zystitiden bei urologischen Erkrankungen

Ätiologie und Pathogenese

1) Entzündungen der Harnblase entstehen meist durch belebte Krankheitserreger. Es sind dies vorwiegend Bakterien wie Coli, Proteus, Pseudomonas, Strepto-, Staphylo- und Enterokokken sowie Tuberkelbakterien. Im Vergleich kommen grampositive und gramnegative Bakterien in gleicher Häufigkeit vor. Auch Parasiten können in Frage kommen als Erreger (Trichomonaden und Amöben), Würmer (Schistosoma haematiobium, der Erreger der Urogenitalbilharziose) und seltener auch Pilze (Hefen, Herpes) (7,16,26,42).

2) Chemische Substanzen vermögen ebenfalls Blasenentzündungen hervorzurufen, z.B. Terpentinöl, Wismut, Barium, Methylalkohol und Hexamethylentetramin. Unter Zystosta-

tikabehandlungen, z.B. Cyclophosphamid (Endoxan®), wurden schwerste Zystitisverlaufsformen beobachtet (16,26).

3) Bei den physikalischen Substanzen sind vorwiegend Röntgen- und Kobaltbestrahlungen zu nennen, welche bei Karzinombehandlungen im Urogenitalbereich eine nicht zu vermeidende Mitreaktion der Blase im Sinne einer Strahlenzystitis verursachen (16,32,38,42,43).

Wie im vorhergehenden Kapitel ausgeführt wurde, ist das Blasenepithel normalerweise gegen Bakterien relativ resistent. So konnte WULF trotz massiver Bakterienkontamination des Blasenlumens nur dort eine entzündliche Reaktion feststellen, wo er das Blasenepithel (seines Versuchstieres) zuvor verletzt hatte. Eine diffuse Zystitis konnte er bei den ansonsten normalen Blasen nicht erzeugen (42). Es genügt demnach zur Zystitismanifestation keineswegs der bakterielle Befall allein, es gehören dazu noch sogenannte prädisponierende Faktoren:

1. Epithelläsionen: Dies geschieht vor allem iatrogen beim Katheterismus.
2. Vesikale Ischaemie: Bei einer Blutstase, ausgelöst durch Gewebekompression und/oder Durchblutungsstörungen, kann eine akute Stoffwechselstörung auftreten, die zum vorzeitigen Untergang und zur Abstoßung der schützenden Deckzelle(n) führen könnte (26,27).
3. Urinstase: Für die Umwandlung der Intermediärzelle zur Deckzelle muß eine erforderliche Minimalzeit postuliert werden, welche in der kurzen trophotropen Phase der entleerten Blase ohne Störungen gewährleistet zu sein scheint. Bei Restharnbestand können dann vorhandene Bakterien in der vulnerablen Phase der physiologischen Zellmauserung in das Epithel eindringen (27).

Betrachtet man die Urozystitis aus pathogenetischer Sicht, so können nach v. NIEDERHÄUSERN (26) vier Gruppen angeführt werden:

1. Renal bedingte Zystitis (z.B. Pyelonephritis, Nierentuberkulose),
2. Vesikal bedingte Zystitis (z.B. benigne oder maligne Neoplasmen, Divertikel, Kältetraumata, Steine, Katheter),
3. Urethro-genital bedingte Zystitis (z.B. Prostatahyperplasie, Urethritis, Zystozele),
4. Allgemein bedingte Zystitis (z.B. Morbus Reiter, Neoplasmen, Querschnittsyndrome, Blasennervenläsionen bei Tabes, diabetische Polyneuritis, pharmakologisch induzierte Blasentonusstörungen durch Gestagene, Sympathikolytika und bestimmte Psychopharmaka mit peripher - anticholinergischer Wirkung (3,19,40).

Pathologische Anatomie

1) Akute Zystitis: Die unkomplizierte akute Zystitis wird auch als hämorrhagische oder katarrhalische Entzündung der Blase bezeichnet. Der Ausdruck "katarrhalisch" ist streng genommen unkorrekt, da im Blasenepithel Schleimzellen fehlen, die diese Bezeichnung rechtfertigten (43). Diese Form der Entzündung, einhergehend mit Rötung und Schwellung der Schleimhaut, Abschilferung des Epithels und petechialen Mikroblutungen oder Blutungen (hämorrhagisch) findet sich vorwiegend bei Frauen nach Kälte- und Nässeexposition. Bei Männern ist die akute Zystitis selten, meist ist sie verbunden mit einer Prostatitis oder Restharnbildung und darf dann nicht mehr als unkompliziert bezeichnet werden. Die Patientinnen klagen über Brennen beim Wasserlassen sowie imperativen Harndrang, eventuell besteht auch eine terminale Hämaturie. Im Urinsediment sind die Leukozyten vermehrt, bei der hämor-

rhagischen Form finden sich Erythrozyten. Allgemeine Krankheitszeichen wie Fieber, erhöhte BSG oder Leukozytose fehlen (16).

Die unkomplizierte akute Blasenentzündung kann in die eitrige Form übergehen, welche sich entweder oberflächlich abspielt oder aber sämtliche Wandschichten durchsetzt und auch manchmal auf das umgebende Bindegewebe überzugreifen vermag. Man spricht dann von einer interstitiellen Zystitis bzw. von einer paravesikalen Phlegmone. Der Urin ist flockig-trüb.

Bei Blasenlähmungen infolge von Rückenmarkerkrankungen (z.B. Tabes dorsalis) kommt häufig die pseudomembranöse Zystitis vor, bei welcher die Blase mit schmutzig-graubraunen Nekrosen bedeckt ist. Werden die Schorfe abgestoßen, so bleiben Geschwüre zurück (7).

2) Chronische Zystitis: Die häufigsten Ursachen einer chronischen Blasenentzündung sind Restharnbildungen auf Grund eines Prostataadenoms bei männlichen bzw. eines Descensus uteri bei weiblichen Patienten sowie chronische Pyelonephritiden und Blasensteine. Häufig findet man diese Form der Zystitis bei Kindern mit Ostiuminsuffizienz. Die Blasenwand ist durch Bindegewebsneubildungen verdickt und von Rundzellinfiltraten in der Propria durchsetzt. Am Blasenboden können Lymphfollikel (welche bei gesunden Blasen fehlen) als leicht erhabene Knötchen imponieren (Zystitis follikularis). Der Körper versucht dabei anscheinend die Antikörperproduktion direkt an den Ort der Auseinandersetzung mit der schädlichen Noxe zu bringen. Im Urinsediment des Patienten finden sich Leukozyten und Bakterien, die Beschwerden sind normalerweise gering oder durch die auslösenden Faktoren überlagert. Die chronischen Zystitiden neigen zur Schrumpfblasenbildung (7,16).

3) Besondere Zystitisformen: Die chronische interstitielle Zystitis wird von den anderen chronischen Verlaufsformen wegen ihrer unklaren Ätiologie abgetrennt, es werden Beckenweichteilentzündungen, Lymphgefäßverlegungen und allergische Reaktionen als auslösende Faktoren diskutiert (47). Die seltene Erkrankung ist therapeutisch schwierig anzugehen und führt über die bindegewebige Durchwachsung sämtlicher Wandschichten, auch der Muskulatur, und durch narbige Schrumpfungen zur entzündlichen Schrumpfblase. Größere Harnvolumina bereiten heftige Schmerzen (7,16).

Differentialdiagnostisch muß bei der chronischen interstitiellen Zystitis das Blasenkarzinom sowie die Blasentuberkulose in Betracht gezogen werden. Letztere entsteht meist descendierend bei einer Nieren-TBC, deshalb finden sich im Frühstadium der Blasentuberkulose die spezifischen Veränderungen vorwiegend an den Ureterostien. Nach einiger Zeit treten miliare Knötchen auf, welche verkäsen, aufbrechen und zu lentikulären Geschwüren werden. Nach operativer Sanierung der Nierentuberkulose heilt die begleitende spezifische Blaseninfektion überraschend schnell (7).

Bei Blasen, welche ionisierenden Strahlen ausgesetzt wurden, findet man entzündliche Veränderungen im Sinne einer sog. Strahlenzystitis, welche von der hämorrhagischen Zystitis über scharf begrenzte Ulzera mit bakteriellen Begleitinfektionen bis zu Spätreaktionen wie etwa die radiologische Schrumpfblase reichen (16,32).

4) Ein rein klinisch definiertes Krankheitsbild stellt die sog. Reizblase dar. Die zumeist ängstlichen und depressiven Patienten klagen, wie bei der chronischen Zystitis, über heftigen Harndrang, Polakisurie und Brennen beim Wasserlassen sowie Zunahme der Beschwer-

den bei Menstruation oder gestörtem Sexualleben. Es findet sich jedoch kein pathologisch-anatomisches Substrat, welches diese Beschwerden erklären könnte, Urin und zystoskopischer Befund sind unauffällig. Lediglich die Gefäße sind stark gefüllt (16).

4. Methodik und Material

Seit Mitte des 19. Jahrhunderts gibt es Untersuchungen, welche sich mit den Resorptionsverhältnissen der Blase beschäftigen. So berichtete BLACK 1869, daß die Instillation von Quecksilber in entzündete Blasen eine Quecksilbervergiftung verursachte und er führte dies auf die vesicale Resorption zurück (5). 1897 erkannten MORR und GAEBELIN die Abhängigkeit des resorbierten Stoffes von dessen Konzentration in der Blase (25). 1965 führte VOGT die Resorption auf einen passiven Diffusionsvorgang zurück (39).

Insgesamt waren die frühen Ergebnisse widersprechend, da verschiedene, nicht beachtete Kriterien wie Traumatisierung des Blasenepithels, Verwendung unphysiologischer Substanzen in unphysiologischen Konzentrationen zu Verfälschungen der Meßergebnisse führten. Erst durch Einführung der Radioisotopentechniken konnten diese Fehlerquellen weitgehend eliminiert werden. Die Tracertechnik erlaubt schonendes Vorgehen zur Beobachtung physiologischer Funktionsabläufe wie der Blasenresorption (10). So stellten ANDRYSEK und SCHICK 1961 bei Kaninchenharnblasen eine Beziehung zwischen Durchblutung der Blase und Resorption fest. Die Untersuchung wurde mit radioaktiv markiertem Jod (^{131}J) durchgeführt und zeigte bei Erwärmung der unteren Körperhälfte eine deutliche Steigerung des ins Blut übergetretenen Radiojods, was einer erhöhten Resorption durch die Blasenwand entspricht (2).

1971 fand VÖLTER eine deutlich erhöhte Resorption von ^{14}C-Harnstoff bei Kaninchenblasen, in welchen er zuvor mit

Senföl eine Zystitis erzeugt hatte, ebenfalls erhöhte Resorptionswerte fand er bei gestauten Blasen (Resthарn!) (35).

Die Methodik läßt sich prinzipiell auch umkehren, d.h. man kann von einer erhöhten Resorption auf eine (entzündlich) veränderte Blasenwand schließen. Diese Resorptionsuntersuchungen waren jedoch immer an ein tierexperimentelles Modell gebunden, da die Blase von den Nieren und Ureteren abgetrennt werden mußte, um eine Rezirkulation der radioaktiven Testsubstanz (Harnblase - Resorption - Blutbahn - Nieren - Ureter - Harnblase - Resorption ...), welche das Ergebnis verfälschen würde, zu verhindern (37).

Eine markierte Testsubstanz, welche diese Blasenfunktionsuntersuchung auch am Menschen erlaubt, muß also in irgend einem Organ vor der Nierenpassage eliminiert werden können.

Auf der Suche nach solch einer Substanz stießen VÖLTER, FEINE und REBHOLZ auf das Edelgas Xenon, das als radioaktives Isotop ^{133}Xe vorwiegend für Lungenfunktionsprüfungen und Muskeldurchblutungsmessungen verwendet wird (37).

Xenon kann in den meisten Körpergeweben frei diffundieren, ist in Körperflüssigkeiten wie Blut schwer löslich und kann deshalb rasch die Alveolarmembran der Lunge passieren. Aus einer echten Lösung wechselt ein großer Anteil des gelösten Xenons in jede Gasphase über, mit der es in Kontakt kommt. Z.B. ist bei Gleichgewicht von Xenon in Luft einerseits und Xenon in Wasser andererseits bei Zimmer- und Körpertemperatur die Konzentration von Xenon in der Luft um das Zehnfache größer als in Wasser (21). Aus diesen angeführten Gründen wird ersichtlich, daß die Körperausscheidung von ^{133}Xe sehr schnell erfolgt - während einer einzigen Lungenpassage werden über 95% der Blutaktivität ausgewaschen. Dementsprechend gering ist die Backgroundaktivität (4).

Instilliert man Xenon-133 in die Harnblase, so diffundiert das Gas durch die Blasenschleimhaut ins Blut, gelangt via großen Kreislauf und rechte Herzkammern in die Lunge und wird dort nach einmaliger Passage abgeatmet. Die Menge an gelöstem ^{133}Xe, welche via linkes Herz - Aorta - Nierenarterien in die Nieren ausgeschieden wird und wieder in die Blase zur erneuten Resorption gelangt, die sog. Backgroundaktivität, ist vernachlässigbar gering.

Mit der von VÖLTER, FEINE und REBHOLZ entwickelten Methode soll nun das Resorptionsverhalten von Harnblasen, welche eine Zystitis unterschiedlicher Pathogenese und auch Ätiologie aufweisen, untersucht werden. Außerdem werden noch Reizblasen und Rektumblasen mit dieser Methode untersucht. In einem weiteren Abschnitt soll aufgezeigt werden, wie sich die Variation des Konzentrationsverhältnisses Tracer : Lösungsmittel auswirkt.

Kernphysikalische Daten des ^{133}Xe (Angaben der Fa. Amersham u. Buchler GmbH, Braunschweig)

Halbwertszeit	:	5,27 d
Zerfallstyp	:	beta-Strahlung
Beta-Energien (max.)	:	0,34MeV (99%)
		0,27MeV (1%)
Gamma-Energien	:	0,081MeV (35,5% Emission, 64,5% innere Konversion)
		0,16%MeV (0,5%) Röntgenstrahlen von 0,031 - 0,036 MeV werden bei ca. 42% der Zerfälle emittiert.

Die Gesamt-Photonendosisleistung (Gamma- und Röntgenstrahlen)

beträgt $5,6x10^{-1}$R/h pro mCi in 1cm Abstand (unabgeschirmt). Davon resultieren $4,2x10^{-1}$R/h aus der Röntgenstrahlung.

Meßmethode

Die Messungen wurden mit dem Exhalameter FHT 50 B der Fa. FRIESEKE & HÖPFNER, Erlangen, durchgeführt. Dieses Gerät wird vorwiegend zur Messung von beta-Strahlern wie ^{14}C bei Stoffwechseluntersuchungen eingesetzt. ^{133}Xe ist ein schwacher gamma-Strahler, jedoch konnte FEINE in einer noch nicht veröffentlichten Arbeit über Durchblutungsmessungen an Muskelgewebe zeigen, daß dieses Gerät auch diese Strahlenart erfaßt.

Der Kopf des zu untersuchenden Patienten befindet sich in einem dicht abschließbaren Plexiglaskasten, in den über einen Einwegfilter Frischluft zugeführt wird. Die Ausatemluft des Patienten wird ständig vom Gerät über ein Schlauchsystem abgesaugt und die in ihr enthaltene Aktivität in einem Methandurchflußzählrohr ausgewertet. Parallel dazu wird der Kohlendioxidgehalt in einem Ultrarotanalysator gemessen, um unterschiedliche Atemvolumina und -frequenzen, welche ja zu unterschiedlichen Aktivitätswerten führen, berücksichtigen zu können. Mit einem Kompensationsdruckschreiber werden

a) die Xenonaktivität der Ausatmungsluft in Impulsen pro min. = Impulsrate,

b) der CO_2 - Anteil der Luft in Vol.%,

c) der Quotient aus der Aktivität und CO_2 = spezifische Aktivität

fortlaufend in drei verschiedenen Farben als Kurven ausgedruckt. Die spezifische Aktivität ist vom Atemvolumen unabhängig und entspricht dem in der Blase resorbierten Xenon-133. Nach der Passage des Zählrohrs wird die Ausatmungsluft über ein Schlauchsystem in einen Entlüftungsschacht abgeführt.

Nachdem der Patient über die Untersuchung aufgeklärt und be-

quem gelagert worden ist, wird die Plexiglashaube über dem Kopf geschlossen, über eine Sprechmembran können dem Patienten Anweisungen gegeben und auch etwaigen Wünschen seitens des Patienten nachgefolgt werden. Der Patient wird angehalten, möglichst ruhig und gleichmäßig zu atmen. Nach gründlich-schonender Desinfektion des Genitals wird ein steriler Einmal-Katheter eingeführt, etwa vorhandener Blasenurin abgelassen und dann - im normalen Untersuchungsfall - 100ml 0,9%ige Kochsalzlösung zusammen mit 100µCi ^{133}Xe zügig instilliert. Die Aktivitätsmenge wurde zuvor auf einer Meßstrecke gemäß Zerfällen bestimmt, und zwar wurde mit einer exakt definierten 100µCi Xenon-133-Menge verglichen. Dabei mußten naturgemäß gewisse Impulsratenschwankungen in Kauf genommen werden.

Sofort nach Beendigung der Instillation beginnt das Zählen der Impulsraten, um normierte Verhältnisse für alle Patienten zu bekommen. Ein sichtbarer Ausschlag am Ratemeter beginnt meist 1/4 - 1/2 Minute nach dem Zählstart.

Voruntersuchungen durch VÖLTER et al. haben gezeigt, daß der Resorptionsanstieg der ersten 15 Minuten für die diagnostische Bewertung entscheidend ist, spätestens dann pendeln sich die Werte auf ein etwa konstantes Niveau ein bzw. steigen oder fallen nur noch langsam.

Nach den gemachten Erfahrungen genügt eine Registrierung der Resorptions-Exhalationskurve über 20 Minuten vollkommen, nicht zuletzt auch im Interesse des Patienten. Zudem muß bei längerer Registrierzeit in zunehmendem Maße mit dem Verdünnungseffekt des aus den Ureteren nachfließenden Harns gerechnet werden, ein Kriterium, welches individuell verschieden und nicht exakt kalkulierbar ist.

Hinsichtlich der Strahlenschutzbestimmungen treten bei dieser Untersuchungsanordnung und der äußerst geringen Aktivitätsmenge von 100µCi (zum Vergleich: bei Lungenfunktionsuntersuchungen

werden mindestens die 2Ofachen Aktivitätsmengen an ^{133}Xe verwendet!) für Untersucher und Patienten keinerlei Probleme auf, und da der Untersuchungsraum gut durchlüftet war und die Ausatmungsluft in einen Abzugsschacht abgeleitet wurde, war auch die Aktivität im Raum vernachlässigbar gering.

Die Untersuchung wurde von allen Patienten gut vertragen, Zwischenfälle, welche zum Abbruch der Untersuchung gezwungen hätten, gab es keine.

Patientengut

Die Messungen wurden an zwei Patientengruppen durchgeführt.

Gruppe I: Bei dieser Gruppe, deren männliche Patienten ein relativ uniformes Krankheitsbild aufzeigten (Dauerkatheter, Restharn, Prostatahyperplasie), wurden die Meßparameter verändert. Es wird versucht zu zeigen, inwieweit sich eine Verdoppelung bzw. Halbierung der Konzentrationsverhältnisse in den Exhalationsmessungsergebnissen wiederspiegelt. Es wurden hierbei bei jedem der Patienten an zwei aufeinanderfolgenden Tagen jeweils eine Messung über 2Ó Minuten durchgeführt.

Gruppe II: Die Patienten dieser Gruppe wurden gemäß ihren Diagnosen in acht Untereinheiten zusammengefaßt. Die Patienten hatten alle mehr oder weniger entzündlich veränderte Blasen, die Cystitiden waren teilweise cystoskopisch, teilweise laborchemisch oder klinisch verifiziert.

5. Meßergebnisse bei Variation der Aktivität sowie des Lösungsmittelvolumens und Auswertung der Ergebnisse

a) Variation der Aktivität (Gruppe I a)

Drei Patienten, welche alle einen Dauerkatheter tragen

mußten und eine klinisch und cystoskopisch gesicherte Cystitis aufwiesen, wurden

am 1. Tag jeweils 50µCi ^{133}Xe, gelöst in 100ml 0,9% Kochsalzlösung - Messung 1

am darauffolgenden Tag jeweils 100µCi ^{133}Xe, gelöst in 100ml 0,9% Kochsalzlösung - Messung 2

in der im vorhergehenden Kapitel beschriebenen Weise intravesikal verabfolgt und dann wurden die Patienten gemessen. Die Xenonkonzentration der Messung 1 war demnach halb so groß wie die der Messung 2. Da die resorbierte Menge abhängig von der Konzentration des Stoffes - in diesem Falle Xenon-133 - ist, wurde eine im Idealfall nur 50%ige Resorption im Versuch 1, verglichen mit Versuch 2, erwartet. Die entsprechenden Exhalationskurven der pro Minute gezählten Impulsraten und auch die Integrale der über 20 Minuten gezählten Impulsraten ($\int_0^{20}$ Imp./min) sollten diesen Konzentrationsunterschied wiederspiegeln.

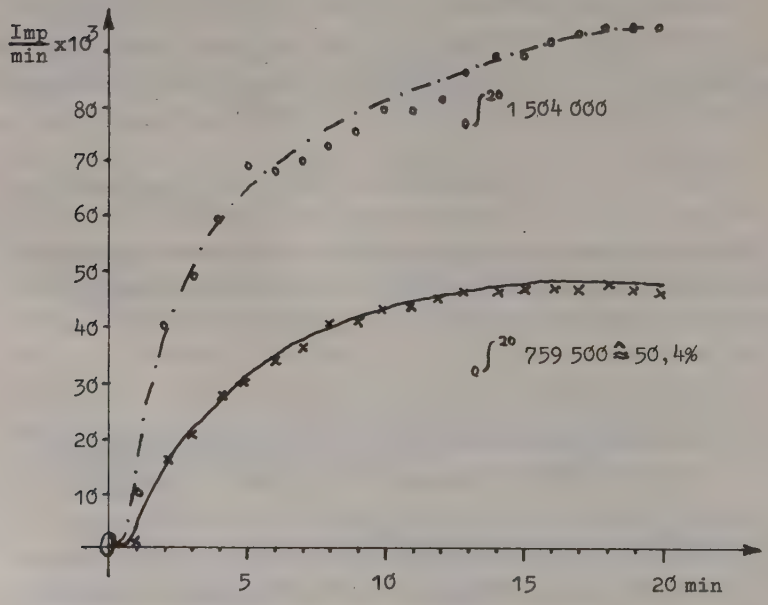


Abb. 4: Exhalationskurven des Patienten 3, obere Kurve Konzentration 2 (100µCi in 100ml), untere Kurve Konzentration 1 (50µCi in 100ml)

	$\frac{\text{Imp./min der Konzentration 1}}{\text{Imp./min der Konzentration 2}}$ in %		
Minuten	Patient 1	Patient 2	Patient 3
1	1	Ø	15
2	5Ø	Ø	4Ø
3	61	13,5	4Ø
4	64	21	46,5
5	65	28	46
6	62	3Ø	49,5
7	61	34	52
8	57	38	56
9	61	37	53
1Ø	58,5	36	53,5
11	58,5	38	55
12	55	36	54,5
13	57	37	54,5
14	55	39	52
15	55,5	36	52
16	55,5	36	51,5
17	54	37	5Ø
18	55	36,5	5Ø
19	54	35	5Ø
2Ø	54	36,5	49,5
$\frac{\int_{\text{Ø}}^{\text{2Ø}} \frac{\text{Imp.}}{\text{min}} \text{ d. Konz. 1}}{\int_{\text{Ø}}^{\text{2Ø}} \frac{\text{Imp.}}{\text{min}} \text{ d. Konz. 2}}$	57,4%	34%	5Ø,4%

Tab. 1: Verhältnisse der Einzelmessungen sowie der Summe der jeweiligen Einzelmessungen der Patientengruppe I a (siehe Text)

Abb. 4 zeigt am Beispiel des Patienten 3, daß die Erwartungen annähernd erfüllt werden.

In Tabelle 1 sind die Verhältnisse von Messung 1 : Messung 2,

also $\frac{\text{Impulse/min der Konzentration 1 } (\frac{50\mu Ci\ ^{133}Xe}{100ml})}{\text{Impulse/min der Konzentration 2 } (\frac{100\mu Ci\ ^{133}Xe}{100ml})}$ in %

aufgeführt. Zusätzlich sind hier auch noch die Verhältnisse der entsprechenden Impulsratensummen dargestellt. Abb. 5 zeigt die graphische Darstellung dieser Werte am Beispiel des Patienten 3.

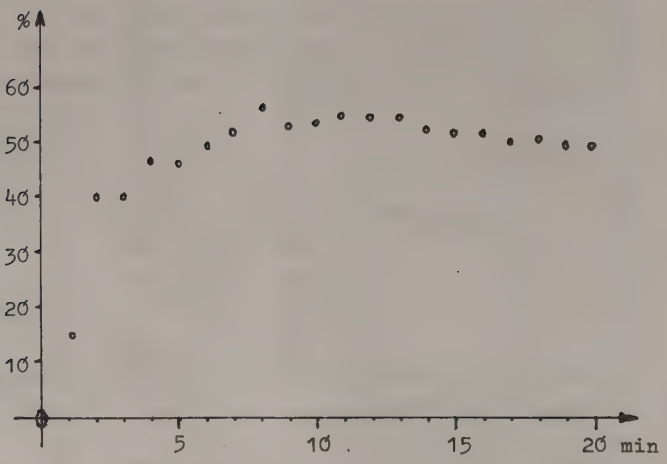


Abb. 5: Imp./min der Konz. 1 (50µCi) : Imp./min der Konz. 2 (100µCi) in %; Patient 3

Nach einem raschen Anstieg pendeln sich die Werte des Konzentrationsverhältnisses $\frac{50\mu Ci/100ml}{100\mu Ci/100ml}$ bei 50% ein. Die Tatsache, daß das Konzentrationsverhältnis in den ersten Minuten kleiner als 50% ist, muß wahrscheinlich als eine anfängliche Verteilungsstörung aufgefaßt werden.

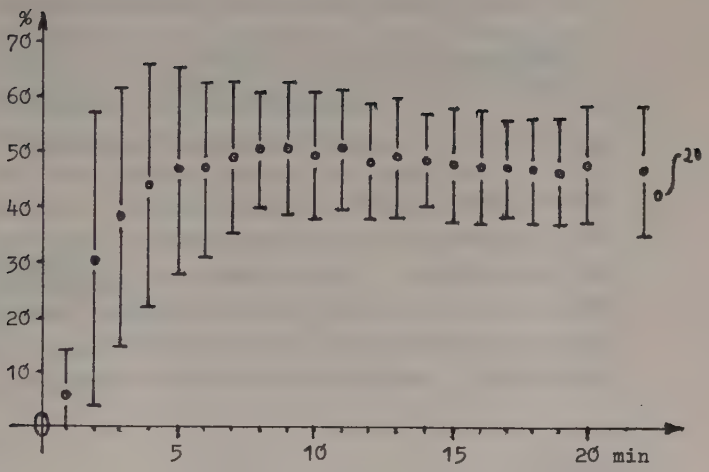


Abb. 6: Mittelwert $\bar{x}$ und Standartabweichung s der Resorptionsverhältnisse (50µCi : 100µCi) der Patientengruppe Ia

Die statistische Auswertung der Patientengruppe I a ist in Abb. 6 dargestellt (Mittelwert $\bar{x}$ und Standartabweichung s). Außerdem findet man in dieser Abbildung, etwas abgesetzt, den Mittelwert mit Standartabweichung des Verhältnisses $\frac{\int_0^{20}\text{Imp. d. Konz. 1}}{\int_0^{20}\text{Imp. d. Konz. 2}}$ ($\bar{x}$=47,27%, s=12).

Die Untersuchungen haben gezeigt, daß bei Reduzierung der instillierten ^{133}Xe-Aktivitätsmenge um die Hälfte auch die exhalierte und damit auch die resorbierte Aktivitätsmenge auf ungefähr die Hälfte zurück geht.

b) Variation des Lösungsmittelvolumens (Gruppe I b)

Bei sechs Patienten mit den gleichen Krankheitsbildern wie Gruppe Ia wurden folgende Messungen gemacht:

Messung 1: am ersten Tag jeweils 100µCi ^{133}Xe, gelöst in 100ml 0,9% Kochsalzlösung - Konzentration 1

Messung 2: am darauffolgenden Tag jeweils 100µCi ^{133}Xe, gelöst in 50ml 0,9% Kochsalzlösung - Konzentration 2

appliziert und gemessen wie bereits dargelegt.

Da das Lösungsvolumen der Konzentration 2 auf die Hälfte reduziert wurde, war die Konzentration 2 doppelt so groß wie Konzentration 1 (Konzentration = $\frac{\text{Indikatormenge}}{\text{Lösungsmittelvolumen}}$). Wie bei den zuvor beschriebenen Versuchen wurde auch hier eine 50%ige Resorption und damit Exhalation bei der Konzentration 1, verglichen mit der Konzentration 2, erwartet.

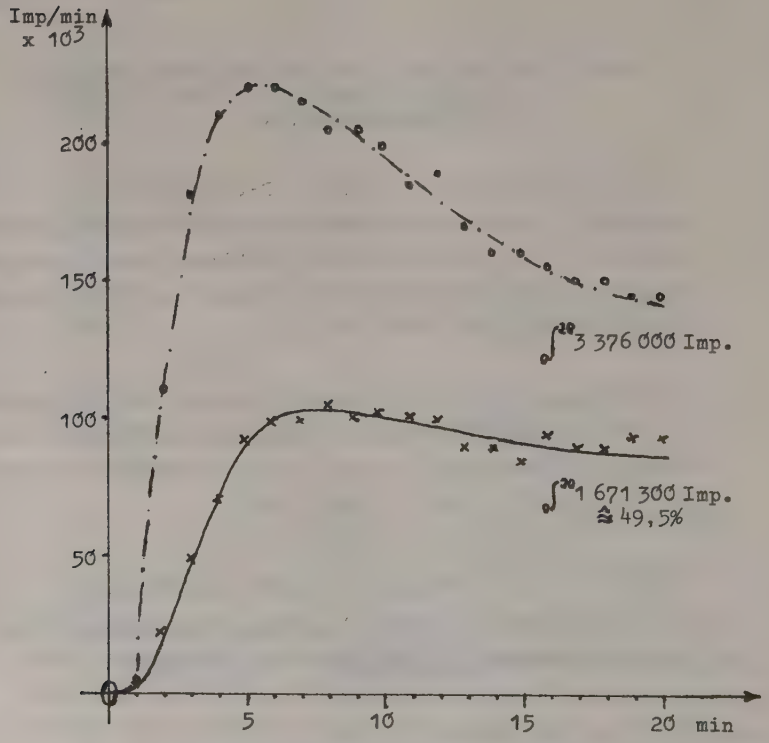


Abb. 7: Exhalationskurven des Patienten 1, obere Kurve Konzentration 2 (100µCi in 50ml), untere Kurve Konzentration 1 (100µCi in 100ml)

Der in Abb. 7 dargestellte Kurvenverlauf der Exhalationswerte zeigt am Beispiel des Patienten 1 der Gruppe Ib einen deutlichen Abfall der oberen Kurve (Exhalationswerte für Konzentration 2). Dieser Abfall bedingt in der Kurve der Konzentrationsverhältnisse (Abb. 8) einen Anstieg der Kurve. Die erwartete 50%-Marke wird also im Verlauf der Messungsdauer deutlich überschritten.

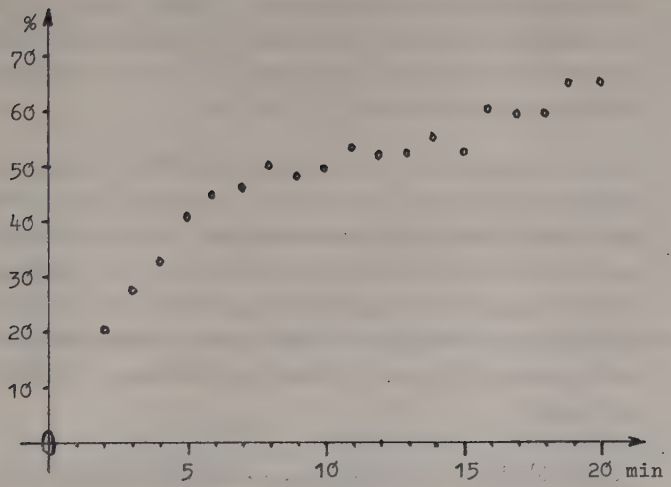


Abb. 8: $\frac{\text{Imp./min der Konz. 1 (50ml)}}{\text{Imp./min der Konz. 2 (100ml)}}$ in %, Patient 1

Diese Kurvencharakteristika beruhen auf dem sog. Harnverdünnungseffekt, einem Nachfließen des Harns aus den Ureteren in die Harnblase, was weder zu verhindern noch quantitativ abzuschätzen ist. Konnte bei der Gruppe Ia, wo die Lösungsvolumina bei beiden Konzentrationen identisch und genügend groß waren, der Harnverdünnungseffekt vernachlässigt werden, so mußte dieser sich bei der Gruppe Ib, wo der Konzentrationsunterschied ja auf unterschiedlichen Volumina beruhte, deutlich auswirken. Gesetzt der Fall, beim

selben Patienten sei der Harnnachfluß bei der Konzentration 1 (100ml Lösungsvolumen) gleich wie bei der Konzentration 2 (50ml Lösungsvolumen), so wird das 50 ml Volumen wesentlich stärker vergrößert werden als das 100ml Volumen, d.h. die Konzentration 2 wird in weit höherem Maße verdünnt wie die Konzentration 1. Werden die entsprechenden Exhalationswerte in ein prozentuales Verhältnis gebracht, so wird der anfängliche 50%-Wert im Laufe der Messung immer mehr überschritten, da die Exhalationswerte der Konzentration 2 (50ml) durch die stetig zunehmende Verdünnung nicht mehr im selben Maße ansteigt wie die Werte der Konzentration 1, die Werte nähern sich, das Prozentualverhältnis steigt an.

Nun kann natürlich nicht vorausgesetzt werden, daß bei jedem Patienten bei der 1. und 2. Messung gleich viel Harn nachfließt. Die entsprechenden Konzentrationen werden in unterschiedlichem Maße durch den Harnverdünnungseffekt beeinflußt. Abgesehen vom Idealfall, wo die Konzentrationsverhältnisse durch keinen nachfließenden Harn beeinträchtigt werden, können zwei extreme Verhältnisse auftreten:

$$\frac{\text{Konzentration 1 verdünnt}}{\text{Konzentration 2 unbeeinflußt}} \leftrightarrow \frac{\text{Konzentration 1 unbeeinflußt}}{\text{Konzentration 2 verdünnt}}$$

Zwischen diesen beiden Grenzsituationen können sich die Verdünnungsverhältnisse bewegen. Dementsprechend unterschiedlich sehen die Prozentualverhältniskurven aus, was sich in den relativ hohen Standartabweichungen der Abb. 9 niederschlägt.

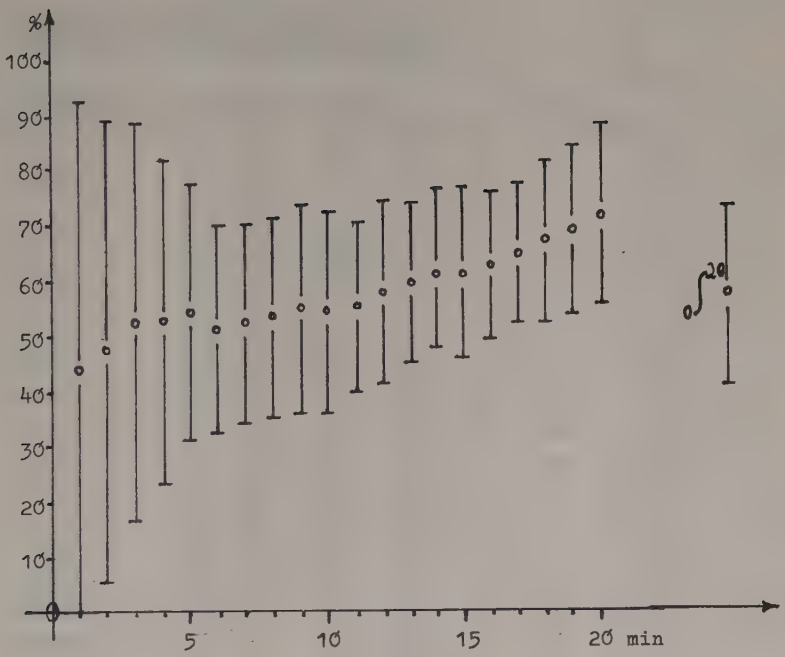


Abb. 9: Mittelwerte $\bar{x}$ und Standartabweichungen s der Exhalationsverhältnisse (50ml : 100ml) der Patientengruppe Ib

Es konnten bei dieser Messungsanordnung wegen des durch den Harnverdünnungseffekt zu leicht beeinflußbaren 50ml-Volumens keine solch klare Ergebnisse wie bei der Gruppe Ia erzielt werden. Ein Vergleich von 100ml und 200ml Volumina hätte hier bestimmt bessere Ergebnisse gebracht, jedoch wären die Blasenkapazitäten bei den vorliegenden pathologischen Blasenveränderungen des Patientengutes zu stark (und schmerzhaft) beansprucht worden, und somit konnte diese Versuchsanordnung aus Rücksicht gegenüber den Patienten nicht durchgeführt werden.

Minuten	$\frac{\text{Imp./min der Konzentration 1}}{\text{Imp./min der Konzentration 2}}$ in %		
	Patient 1	Patient 2	Patient 3
1	130	16,7	6,3
2	21	83	4
3	28	94	15
4	33,5	85	23
5	42	68	29
6	45,5	60	29
7	46,5	63	31,5
8	51	55,5	32
9	49	55,5	37
10	50	48	40
11	54	53	42,5
12	52,5	52	49
13	53	61	52
14	56	61	52,5
15	53	60	52,5
16	61	60	55
17	60	66	58
18	60	68	61
19	65,5	72	61
20	65,5	74,5	65
$\frac{\int_0^{20} \frac{\text{Imp.}}{\text{min}} \text{ d. Konz. 1}}{\int_0^{20} \frac{\text{Imp.}}{\text{min}} \text{ d. Konz. 2}}$	49,5%	62,8%	40,1%

Tab. 2a: Verhältnisse der Einzelmessungen sowie der Integrale der jeweiligen Einzelmessungen der Patientengruppe Ib. Konz. 1 = 100µCi in 100ml, Konz. 2 = 100µCi in 50ml

	Imp./min der Konzentr. 1 / Imp./min der Konzentr. 2 in %			%	
Minuten	Patient 4	Patient 5	Patient 6	$\bar{x}$	s
1	2	66	45	44,3	48,6
2	28,5	36	114	47,8	41,9
3	47,5	31,5	100	52,7	35,9
4	51,5	30,5	92	52,6	29,4
5	67	34	88	54,7	23,2
6	65	33,5	78	51,8	19,1
7	62	35	79	52,8	18,4
8	64	36,5	82	53,5	18,4
9	68	37	86	55,4	19
10	72,5	36,5	82	54,8	18,3
11	76	38	72	55,9	15,3
12	80	39	77	58,3	16,5
13	77,5	40	77	60	14,9
14	84	42	75	61,8	15,4
15	84	43	77	61,6	15,8
16	81,5	45,5	76	63,2	13,4
17	84,5	48,5	75,5	65,4	12,9
18	88,5	48	81	67,8	14,9
19	91	46,5	79	69,2	15,3
20	100	50	78	72,2	16,7
$\int_0^{20} \frac{\text{Imp.}}{\text{min}}$ d. Konz. 1 / $\int_0^{20} \frac{\text{Imp.}}{\text{min}}$ d. Konz. 2	71%	41%	80,8%	57,5%	16,7%

Tab. 2b: Fortsetzung der Tab. 2a sowie Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichung (s) der Meßwerte der Patientengruppe Ib

6. Meßergebnisse, geordnet nach verschiedenen Krankheitsbildern und Auswertung der Ergebnisse

a) Ergebnisse

Es werden 8 Krankheitsbilder untersucht, bei welchen klinisch eine Zystitis imponiert:

Gruppe IIa : Dauerkatheterismus (18 Patienten) (DK)
Gruppe IIb : Blasenkarzinom (4 Patienten) (BC)
Gruppe IIc : Blasenpapillome (17 Patienten) (BP)
Gruppe IId : Blasenstein (7 Patienten) (BS)
Gruppe IIe : Prostatahyperplasie (12 Patienten) (PH)
Gruppe IIf : Nierentuberkulose (7 Patienten) (NT)
Gruppe IIg : Prostatakarzinom (6 Patienten) (PC)
Gruppe IIh : Reizblase (3 Patienten) (RB).

Bei allen 74 Patienten wurden 100µCi Xe^{133}, gelöst in 100ml 0,9% Kochsalzlösung, intravesikal instilliert und dann die Exhalation gemessen (s. Kap. 4). Die Ergebnisse wurden graphisch dargestellt und tabellarisch geordnet.

Die Charakteristik der Blasen-Resorptions-Exhalationskurve wird von zwei Faktoren beeinflußt:

1) die Permeabilität der Blasenmembran, welche bei entzündlichen Veränderungen erhöht ist sowie die flächige Ausdehnung der entzündlichen Veränderungen,

2) die Aktivitätsmenge im Blasen-"Reservoir".

Eine stark ausgeprägte Entzündung mit entsprechend großer Resorptionsfläche bedingt im Kurvenverlauf einen raschen, steilen Anstieg und die Ausbildung eines hohen Niveaus. Da jedoch bei hohen Resorptions- und Exhalationsquoten rasch relativ viel Xenon-133 aus dem Blasenreservoir verbraucht wird, kann dieses hohe Kurvenplateau nur kurz (2-4 Minuten) gehalten werden, die Kurve fällt wieder ab (Abb. 10, obere Kurve).

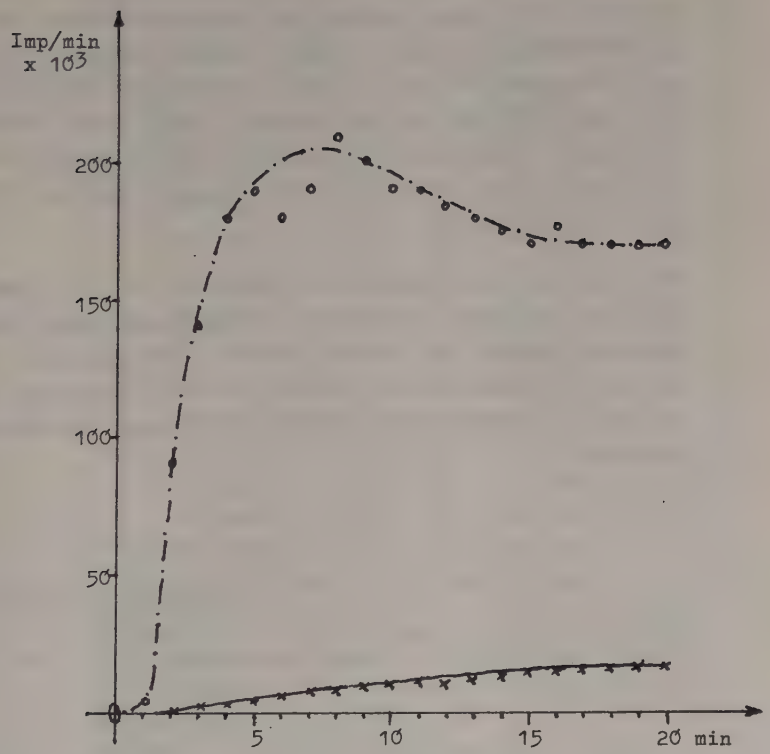


Abb. 10: Exhalationskurven verschiedenen Typs:
Obere Kurve: starke Entzündung (Gruppe IIc, Pat. 3);
Untere Kurve: schwache Entzündung (Gruppe IIg, Pat. 2); (siehe Text)

Bei schwachen Entzündungen wird in der Zeiteinheit viel weniger resorbiert, der Anstieg erfolgt langsam, oft über die gesamte Meßperiode hinweg, und das Niveau, das sich auf einer wesentlich niedrigeren Stufe ausgebildet hat, kann vom Xenon-Reservoir aus der Blase leicht aufrecht erhalten werden, da auf Grund der geringeren Resorption nur ein geringer Prozentsatz verbraucht wurde (Abb. 10, untere Kurve).

Zwischen diesen beiden dargestellten und beschriebenen Kurvenverlaufsformen, welche gewissermaßen extreme Blasenresorptionssituationen wiederspiegeln, bewegen sich alle gemessenen Kurven. Da keine gruppen- bzw. krankheitsspezifische Kurventypen aufzufinden gewesen sind, können diese nicht diagnostisch ausgewertet werden. Deshalb beschränkt sich die Darstellung der Diagramme auf die aufgeführten Beispiele.

Zur diagnostischen Verwertung können also nur die Integrale der gemessenen Impulsraten (Impulsratensummen) herangezogen werden. Sie sind in Tabelle 3 festgehalten. Neben den Impulsratensummen stehen die durch Umrechnung ermittelten resorbierten Xenon-Aktivitätsmengen (siehe nächst. Abschnitt).

	Gruppe IIe (PH)		Gruppe IIg (PC)	
Patient	$\int_0^{30}$ Imp.	µCi	$\int_0^{20}$ Imp.	µCi
1	283 300	5,8	255 000	5,3
2	381 000	7,8	179 300	3,7
3	737 500	15,2	188 100	3,9
4	580 000	12	170 300	3,5
5	595 000	12,2	159 200	3,3
6	199 200	4,1	129 000	2,7
7	418 700	8,6		
8	681 100	14		
9	1 062 300	21,9		
10	1 152 500	23,7		
11	1 463 500	30,1		
12	1 008 000	20,6		

Tab. 3: Impulsratensummen ($\int^{20}$Imp.) und resorbierte Xenon-133-Aktivitäten (µCi), nach Gruppen geordnet (s. Text)

Fortsetzung von Tabelle 3

	Gruppe IIa (DK)		Gruppe IIc (BP)	
Patient	$\int_0^{20}$ Imp.	µCi	$\int_0^{20}$ Imp.	µCi
1	1 696 600	34,8	1 071 800	22
2	1 596 000	32,7	1 128 000	23,1
3	2 019 400	41,4	3 340 000	68,5
4	1 469 200	30,1	468 200	9,6
5	1 785 000	36,6	575 000	11,8
6	857 000	17,6	598 700	12,3
7	733 200	15	839 900	17,2
8	1 244 300	25,5	835 000	17,1
9	2 376 000	48,7	1 027 000	21
10	1 671 300	34,3	1 495 000	30,6
11	1 197 000	24,5	517 000	10,6
12	464 000	9,5	360 000	7,4
13	340 000	7	1 310 000	26,9
14	1 397 000	28,7	866 000	17,8
15	1 126 000	23,1	670 800	13,8
16	2 592 000	53,2	529 000	10,9
17	1 572 000	32,2	482 000	10
18	1 504 000	30,9		

	Gruppe IId (BS)		Gruppe IIf (NT)	
Patient	$\int_0^{20}$ Imp.	µCi	$\int_0^{20}$ Imp.	µCi
1	532 100	10,9	936 000	19,2
2	1 532 600	31,4	309 500	6,3
3	626 600	12,9	471 800	9,7
4	407 000	8,3	659 000	13,5
5	1 710 000	35	599 000	12,3
6	327 600	6,7	565 500	11,6
7	428 000	8,8	379 800	7,8

	Gruppe IIb (BC)		Gruppe IIh (RB)	
Patient	$\int_0^{20}$ Imp.	µCi	$\int_0^{20}$ Imp.	µCi
1	799 400	16,5	194 000	4
2	1 595 000	32,7	179 400	3,7
3	809 600	16,6	405 600	8,3
4	1 272 600	26,1		

Schluß von Tabelle 3

b) Umrechnung der Impulsratensummen in µCi

In Tabelle 3 sind die Impulsratensummen aufgeführt, welche über 20 Minuten durch die Exhalation gemessen wurden. Um diese Impulsratensummen in µCi umrechnen zu können, wurden in einem Vorversuch 100µCi Xe ^{133}, gelöst in 100ml 0,9% Kochsalzlösung in einer Petrischale, welche in die Atemglocke gestellt wurde, 20 Minuten lang gemessen. Auf halblogarithmischem Millimeterpapier gegen die Zeit aufgetragen, lagen die Meßwerte auf einer Geraden (exponentieller Abfall der Kurve!), welche die Zeitachse bei 55 Minuten schneidet; d. h. nach 55 Minuten nähert sich die Kurve assymptotisch der x-Achse, es kann postuliert werden, daß nach 55 Minuten keine Impulse mehr registriert werden. Das Integral über diese Kurve entspricht demnach 100µCi.

$$100\mu Ci\ Xe^{133} \approxeq 4\ 875\ 000 \int_0^{55} Imp.$$

Durch diesen Vorversuch ist es möglich, die resorbierte und exhalierte Xenon-133-Menge nicht nur in Impulsratensummen, sondern auch in Mikro-Curie (µCi) auszudrücken. Die durch diesen Vorversuch rechnerisch ermittelten resorbierten Aktivitätsmengen sind in Tab. 3, 2. Spalte aufgeführt.

c) Statistische Auswertung

In Tab. 4 sind die Stichproben-Mittelwerte $\bar{x}$ und Standardabweichungen s der einzelnen Gruppen aufgeführt. Abb. 11 zeigt diese Werte graphisch dargestellt.

Man sieht in dieser Graphik, daß einige Gruppenwerte sich deutlich unterscheiden (z.B. Werte für Prostata-Hyperplasie und Prostata-Karzinom), andere Gruppenwerte sind sehr ähnlich (Blasensteine und Blasenpapillome).

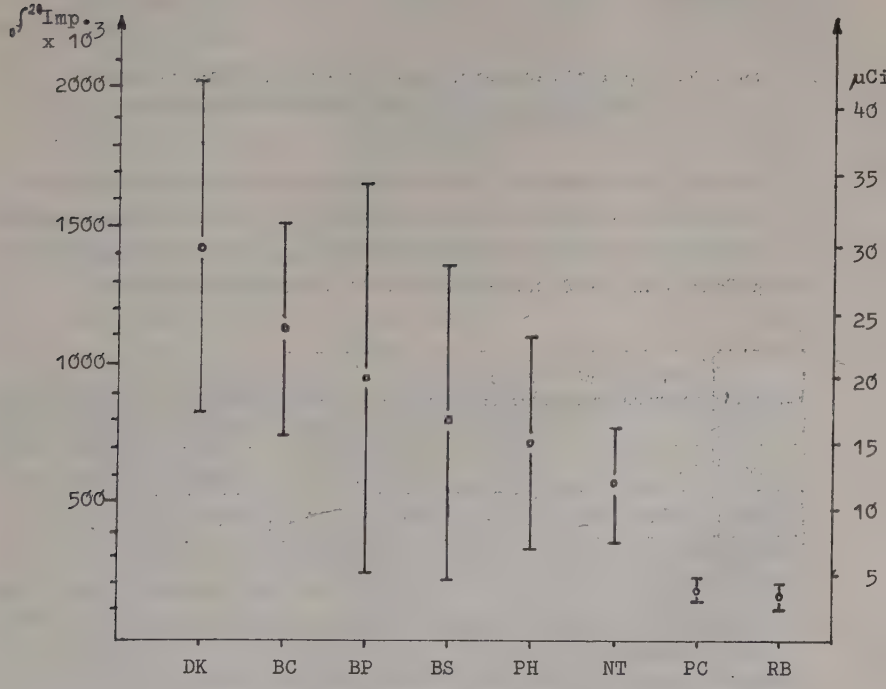


Abb. 11: $\bar{x}$ und s der Blasenresorption-exhalation der untersuchten Gruppen (in ∫²⁰Imp. und µCi)

Krankheitsbild (Gruppe)	Stichprobenmittelwert $\bar{x}$ $\int^{30}$Imp.	µCi	Standardabweichung s Imp.
Dauerkath. (DK)	1 424 440	29,2	± 595 050
Blasen-Ca (BC)	1 119 000	22,9	± 386 610
Blasenpap. (BP)	947 740	19,4	± 695 090
Blasenstein (BS)	794 760	16,3	± 574 890
Prst.-Hypl. (PH)	713 509	14,6	± 386 610
Nieren-Tbc (NT)	560 090	11,5	± 206 450
Prost.-Ca (PC)	180 150	3,7	± 42 000
Reizblase (RB)	159 670	3,3	± 47 390

Tab. 4: Impulsratensummen- und resorbierte Aktivitätsmengenmittelwerte $\bar{x}$ und Standardabweichung s der untersuchten Gruppen

Um nun festzustellen, ob die Grundgesamtheiten (Krankheitsgruppen), aus denen die Stichproben (Einzelmessungen) stammen, verschieden sind, wird eine Signifikanz-Untersuchung durchgeführt. Es wird der STUDENT-Test (T-Test) angewendet.

	DK	BC	BP	BS	PH	NT	PC	RB
DK	-	0,2	0,05	0,025	0,001	0,001	0,001	0,001
BC	0,2	-	0,5	0,3	0,1	0,025	0,001	0,005
BP	0,05	0,5	-	0,6	0,3	0,05	0,001	0,001
BS	0,025	0,3	0,6	-	0,7	0,3	0,02	0,02
PH	0,001	0,1	0,3	0,7	-	0,3	0,001	0,001
NT	0,001	0,025	0,05	0,3	0,3	-	0,001	0,001
PC	0,001	0,001	0,001	0,02	0,001	0,001	-	0,5
RB	0,001	0,005	0,001	0,02	0,001	0,001	0,5	-

Tab. 5: T - Test: Es sind die p-Werte angeführt. Bei $p \leq 0{,}05$ besteht Signifikanz (Irrtumswahrscheinlichkeit $\leq 5\%$) (s. Text)

In Tab. 5 sind die p-Werte (p = probilitas, Wahrscheinlichkeit) der ausgetesteten Gruppen aufgeführt. p gibt an, wie groß die Wahrscheinlichkeit ist, daß der gefundene Unterschied der Stichprobenmittelwerte $\bar{x}$ lediglich auf Zufall beruht. Je kleiner p ist, desto besser ist der Unterschied statistisch gesichert. Signifikant ist ein Unterschied dann, wenn $p \leq 0{,}05$ ist, d.h., die Wahrscheinlichkeit, daß der Unterschied auf Zufall beruht, beträgt nur 5%.

Folgende Gruppen zeigen gemäß diesen Kriterien keine signifikanten Unterschiede.

Dauerkatheterismus	- Blasenkarzinom;	Zufallswahrsch.	20%
Blasenkarzinom	- Blasenpapillome;	"	50%
Blasenkarzinom	- Blasenstein;	"	30%
Blasenkarzinom	- Prostatahyperplasie;	"	10%
Blasenpapillome	- Blasenstein;	"	60%
Blasenpapillome	- Prostatahyperplasie;	"	30%
Blasenstein	- Prostatahyperplasie;	"	70%
Blasenstein	- Nieren-TBC;	"	30%
Prostatahyperplasie	- Nieren-TBC;	"	30%
Prostatakarzinom	- Reizblase;	"	50%

d) Anhang zu Kapitel 6

Rektumblasen

Bei fortgeschrittenem Blasenkarzinom muß oftmals die Blase extirpiert werden und danach ein Blasenersatz in Form einer Rektumblase angelegt werden. Wegen der völlig andersartigen Funktion des Rektums resorbiert die Rektumschleimhaut wesentlich stärker als die Blasenschleimhaut (siehe Seite 5).

Die Resorption kann wie bei den Blasenresorptions-Exhalationsmessungen mit der Xe - Exhalationsmethode erfaßt werden.

Es wurden jeweils einem gesunden und einem kranken Patienten über ein kurz eingelegtes Darmrohr 100µCi Xenon - 133,

gelöst in 100ml 0,9% Kochsalzlösung, rektal instilliert und dann wie beschrieben gemessen.

Die Exhalationswerte eines normalen Rektums steigen wesentlich rascher an als die eines zur Blase umfunktionierten Rektums. Auch die Impulsratensumme des gesunden Rektums ist um 13µCi (20%) größer als die der Rektumblase (Abb. 12; Tab. 5). Diese im Gegensatz zum gesunden Rektum verringerte Resorption der Rektumblase kann als eine durch den chronischen Reiz ausgelöste Entzündung und mit interstitieller Fibrose einhergehende Wandverdickung und hierdurch bedingte Diffusionsbeeinträchtigung interpretiert werden.

Normales Rektum	: 3 700 000 Imp./20min ≙ 76µCi
Rektumblase	: 3 070 000 Imp./20min ≙ 63µCi

Tab. 5: Rektumblasenexhalation

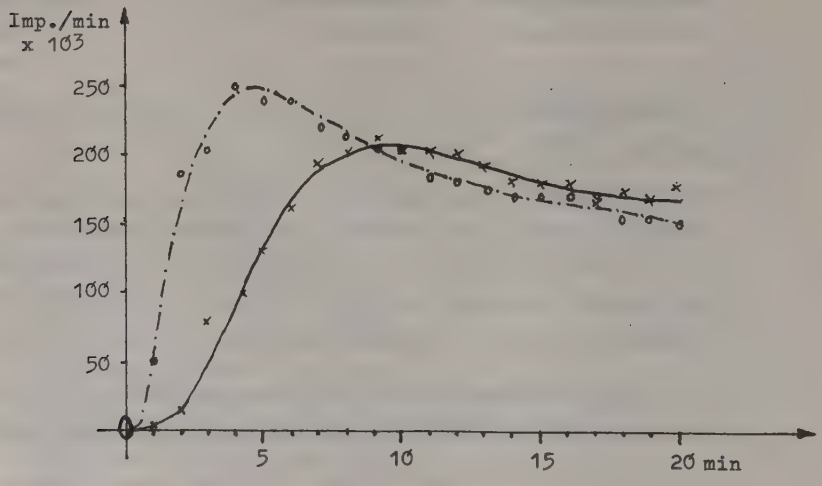


Abb. 12: Rektumblasenexhalation: ___ Rektumblase
-.-.- normales Rektum

7. Diskussion

Voraussetzung für die Durchführbarkeit der Versuche mit der vorliegenden Methode ist die Tatsache, daß auch in gesunden Blasen Resorptionsvorgänge, wenn auch nur in geringem Maße, ablaufen.

VÖLTER et al. geben für die bei gesunden Blasen mit derselben Methode gemessenen Resorptions-Exhalations-Werte einen Grenzbereich von 40 000 Impulsen/20 Minuten an (37). Dies entspricht, bei der instillierten Xenon-133 Aktivität von 100µCi, einer resorbierten Xe-Menge von 1µCi oder von 1%.

Die Resorption geschieht nach VOGT (39) durch passive Diffusion und muß daher nach MORRO et al. (25) konzentrationsabhängig sein. Die in dieser Arbeit durchgeführten Exhalationsmessungen mit variablen Xe-Konzentrationen sollten zum gleichen Ergebnis führen.

Wie schon ausgeführt, korrelieren die gemessenen Exhalationswerte jedoch nur dann mit den unterschiedlichen Xe-Konzentrationen, wenn lediglich die Aktivitätsmenge verändert wird und das Lösungsmittelvolumen konstant bleibt. Bei Konzentrationsdifferenzen, welchen unterschiedliche Lösungsmittelvolumina zu Grunde liegen, macht sich der Harnverdünnungseffekt deutlich bemerkbar, der zu einer Verfälschung der Konzentrationsverhältnisse und der gemessenen Exhalationswerte führt. Trotzdem konnten die Versuche zeigen, daß die Resorption konzentrationsabhängig ist.

Ebenfalls nachgewiesen werden konnte die Tatsache, daß in entzündeten Blasen wegen des mangelnden Oberflächenepithelschutzes Resorptionsvorgänge in unterschiedlich hohem Maße stattfinden. Die gemessenen Blasen-Exhalationswerte lagen allesamt weit höher als die von VÖLTER angegebenen Exhalationswerte für gesunde Blasen. Die gemessenen Werte korrelierten meist mit dem zystoskopischen Befund bzw. dem klinischen

Beschwerdekomplex. Allerdings kann von einer stark erhöhten Exhalation nicht auf einen hochgradigen Entzündungszustand geschlossen werden, da sowohl eine mäßige, aber diffus verbreitete Zystitis als auch eine lokal begrenzte, hochgradige Zystitis zu ähnlich hohen Exhalationswerten führen können. Ein Unterscheidungskriterium hierfür könnte der Anstieg der Kurve sein, denkbar wäre, daß ein lokaler Entzündungsprozess einen langsameren Anstieg bedingt als eine flächig ausgebreitete Entzündung, da die Resorptionsfläche geringer ist und das resorbierte Xenon nicht so schnell abtransportiert werden kann.

Da ein Entzündungsprozess, gleich welcher Pathogenese, morphologisch prinzipiell nach einem uniformen Schema abläuft, kann es nicht sonderlich überraschen, daß es für die verschiedenen Krankheitsbilder keine spezifischen Kurvencharakteristika gibt; die unterschiedlichen Kurvenverläufe, die alle Krankheitsgruppen durchziehen, scheinen vielmehr von den oben aufgeführten Kriterien abzuhängen. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnte jedoch darauf nicht eingegangen werden.

Es sollte vielmehr gezeigt werden, inwieweit die Impulsratensummen, d.h. die Integrale über den jeweiligen Kurven, in ausreichendem Maße mit den auslösenden Krankheiten, welche eine Zystitis beinhalten, korrelieren. Schon in der Abb. 11 wird ersichtlich, daß einige Krankheitsbilder sich hinsichtlich ihrer Impulsratensummen ganz deutlich unterscheiden (z.B. Blasenkarzinom und Prostatakarzinom).

Die statistische Signifikanzuntersuchung an den Krankheitsgruppen zeigt jedoch, daß von den 28 Kombinationsmöglichkeiten zehn Gruppenpaare keine statistisch signifikanten Unterschiede aufweisen (DK:BC; BC:BP; BC:BS; BC:PH; BP:BS; BP:PH; BS:PH; BS:NT; PH:NT; PC:RB).

Interessant ist die Tatsache, daß sich hinsichtlich der Xe-Resorption Prostatahyperplasien und Prostatakarzinome so deut-

lich unterscheiden ($p < 0{,}001$ Zufallswahrscheinlichkeit unter 0,1%).

Daß Reizblasen, welche bis jetzt ja nur hinsichtlich ihrer klinischen Symptome der Zystitis gleichen, ohne ein pathologisch-morphologisches Entzündungssubstrat aufzuweisen, die Resorptionswerte gesunder Blasen (1µCi) so deutlich übertreffen (3µCi) ist erstaunlich. Was Reizblasen betrifft, scheint die Xe-Resorptionsmethode ein Kriterium darzustellen, mit welchem dieses Leiden, das für die Patienten sehr lästig sein kann, gut und ausschließlich erfaßt werden kann. Großangelegte Untersuchungen sind jedoch speziell für dieses Krankheitsbild unumgänglich.

Auf Grund der Meßergebnis-Auswertung muß der Xe-Exhalationsmethode im Rahmen des urologischen Diagnostikprogrammes ein besonderer Platz eingeräumt werden, da durch sie Blasenfunktionsabläufe aufgedeckt werden. Zwar kann diese Methode die klassischen Untersuchungsarten in keiner Weise ersetzen, aber doch informativ ergänzen.

8. Zusammenfassung

Bei 83 Patienten der Urologischen Abteilung der chirurgischen Universitätsklinik Tübingen mit zystoskopisch bzw. klinisch gesicherten Zystitiden unterschiedlicher Genese wurde die Xenon-133-Resorptions-Exhalationsmessung durchgeführt. Diese Methode basiert auf dem Prinzip, daß vesical instilliertes radioaktives Xenon gemäß dem Entzündungszustand der Blasenschleimhaut resorbiert wird und nach Kreislauf- und Lungenpassage in der Ausatmungsluft quantitativ und qualitativ nachgewiesen werden kann.

Bei der Patientengruppe I (9 Pat.) wurde untersucht, ob sich ein um die Hälfte reduziertes Xe-Konzentrationsverhältnis in

den Exhalationskurven wiederspiegelt. Dies war bei der Patientengruppe Ia (3 Pat.), wo der Konzentrationsunterschied auf einer um 50% reduzierten Aktivitätsmenge beruhte, der Fall, das Verhältnis der Impulsratensummen betrug 1:2.

Bei der Gruppe Ib (6 Pat.), wo der Konzentrationsunterschied bei gleichbleibender Aktivitätsmenge durch Reduktion des Lösungsmittelvolumens zustande kam, verhielten sich die Impulsratensummen nicht wie 1:2, sondern wie 3:5 (Mittelwert). Dies muß auf den Harnverdünnungseffekt zurückgeführt werden, welcher bei den verwendeten kleinen Lösungsmittelvolumina (50 u. 100ml) deutlich zur Geltung kommt, vor allem beim 50ml-Volumen.

Patientengruppe II (74 Pat.) wurde nach Diagnosen in acht Untergruppen aufgeteilt. Diese repräsentieren häufige urologische Krankheitsbilder, welche fast immer mit einer Zystitis einhergehen (z.B. Dauerkatheterismus, Blasenkarzinom). Kurvencharakteristika, welche spezifisch für das jeweils beherrschende Gruppenkrankheitsbild sind, wurden keine gefunden; die verschiedenen Exhalationskurvenverlaufsformen hängen vielmehr vom Ausmaß der Zystitis ab. Die Impulsratensummen korrelierten besser mit den Krankheitsbildern, der T-Test zeigte für die acht untersuchten Krankheitsbilder, daß von den 28 Austestungsmöglichkeiten 18 Gruppenpaare signifikante Unterschiede aufwiesen.

Überraschend waren die Meßergebnisse bei den sogenannten Reizblasen (neurogene Blase, Kaltfußdysurie), ein vorwiegend klinisch geprägtes Krankheitsbild, bei dem bis jetzt noch kein entsprechendes pathologisch-anatomisches Substrat gefunden werden konnte. Die Xe-Blasenresorptions-Exhalationsmessungen erbrachten deutlich pathologische Werte (Resorption von durchschnittlich 3µCi Xe^{133} zu normalerweise 1µCi). Zur weitgehenden statistischen Absicherung dieses Ergebnisses sollten jedoch Langzeituntersuchungen speziell für dieses Krankheitsbild mit der Xe-Exhalationsmethode folgen.

Literaturverzeichnis

1. AMON, H. und PETRY, G.: Zur funktionellen Morphologie des Übergangsepithels.
Verh. anat. Ges. (Genua), 58, 319-328, (1962)

2. ANDRYSEK, O. und SCHICK, O.: Der Durchtritt von Radiojod (J^{131}) durch die Wand einer isolierten Harnblase des Kaninchens.
Atompraxis, 7, 261-263, (1961)

3. ARTNER, J.: Die rhythmischen Schwankungen im vegetativen System im Verlaufe des Zyklus.
Geburtshilfe u. Frauenheilkunde, 14, 677-687, (1954)

4. BENTIVOGLIO, L. G., BEEREL, F., BRYAN, A. C., STEWART, P. B., ROSE, B. and BATES, D. V.: Regional pulmonary funktion studied with xenon-133 in patients with bronchial asthma.
Journal of Clinical Investigation, vol. 42. pp. 1193-1200, (1963)

5. BLACK, D. C.: Vesical Absorption.
Brit. med. J. 164 (1869)

6. BLANDY, J. P.: The feasibility of preparing an ideal substitute for the urinary bladder.
A. R. Coll. Surg. Eng., 35, 287-311, (1964)

7. BOHLE, A.: Niere und harnableitende Organe.
In: M. EDER und P. GEDIGK: Lehrbuch d. allgem. Path. u. d. path. Anat., Springer, Berlin (1974)

8. BUCHER, O.: Cytologie, Histologie u. mikrosk. Anatomie des Menschen, 8. Aufl., Huber, Berlin (1973)

9. COHEN, E.: A study of the permeability of small non elektrolytes through model membranes.
Ph. D. Dissertation, University of Cambridge (1973)

10. ENGLUND, S. E.: Migration of some labbeled substances between the urinary bladder and the blood of the rabbit.
Urol. int. 2, 369-377, (1956)

11. GÖLDI, K.: Histochemische Reaktionen in der normalen Harnblasenschleimhaut.
Z. mikrosk.-anatom. Forschung, 58, 256-288, (1952)

12. HICKS, R. M., KETTERER, B. and WARREN, R. C.: The ultrastructure and chemistry of the luminal plasma membrane of the mammalian urinary bladder: a structure with low permeability to water and ions.
Phil. Trans. R. Soc. Lond., B., 268, 23-38, (1974)

13. HICKS, R. M. and KETTERER, B.: Isolation of the plasma membrane of the luminal surface of rat bladder epithelium, and the occurrence of a hexagonal lattice of subunits both in negatively stained whole mounts and in sectioned membranes.
J. Cell Biol., 45, 542-553, (1970)

14. HICKS, R. M.: The permeability of rat transitional epithelium.
J. Cell Biol., 28, 21-31, (1966)

15. HICKS, R. M.: The fine structure of the transitional epithelium of rat ureter.
J. Cell Biol., 26, 25-48, (1965)

16. HUBMANN, R.: Unspez. Entz. des Urogenitalsystems.
In: C. E. ALKEN, W. STAEHLER: Klin. Urologie, Thieme Stuttgart, (1973)

17. JOHNSON, J. A., CAVERT, H. M., LIFSON, N. and VISSCHER, M. B.: Permeability of the bladder to water studied by means of isotopes.
Am. J. Physiol., 165, 87-92, (1951)

18. KERR, W. K., BARKIN, M., D'ALOISIO, J. and MENCZYK, Z.: Observations on the movement of ions and water across the wall of the human bladder and ureter.
J. Urol., 89, 812-819, (1963)

19. KRÜGER, C., GRANDE, R., WÖHRMANN, W. und COMMICHAU, R.: Störung der lokalen vesikalen Infektabwehr als Ursache der Zystitismanifestation.
Zentralbl. Bakteriol., 227, (1-4), 321-326, (1974)

20. KUROSUMI, K., YAMAGISHI, M. and YAMAMOTO, T. Y.: The fine structure of the transitional epithelium of urinary bladder and its functional significance as disclosed by elektron microscopy.
Arch. histol. jap., 21, 155-183, (1961)

21. LADEFOGET, J. and ANDERSEN, A. M.: Solubility of xenon-133 at 37°C in water, saline, dive oil, liquid paraffin, solutions of albimin, and blood.
Physics in Medicine and Biology, vol 12, pp. 353-358, (1967)

22. LEVINSKY, N.G. and BERLINER, R. W.: Changes in composition of the urine in ureter and bladder at low urine flow.
Am. J. Physiol., 196, 549-553, (1959)

23. MARUCCI, H. D., SHOEMAKER, W. C., WASE, A. W., STRAUSS, H. D. and GEYER, S. V.: Permeability of normal and artificially constructed canine urinary bladders to J^{131}, Na^{22} and P^{32}.
Proc. Soc. exp. Biol. Med., 87, 569-571, (1954)

24. McINTYRE, K. H. and WILLIAMS, V. J.: The role of the bladder in nitrogen retention in sheep.
Aust. J. exp. Biol. med. Sci., 47, 633-635, (1969)

25. MORRO, W. und GAEBELIN: Über das Resorptionsvermögen der Harnblase.
Z. klin. Med., 32, 12-30, (1897)

26. NIEDERHÄUSERN, W. v.: Les infectios non-spécifiques des voies urinaires supérieures et de la vessie.
In: C. E. ALKEN, V. D. DIX, H. M. WEYRAUCH und E. WILDBOLZ: Handbuch der Urologie, Bd. IX/1, Springer, Berlin, (1964)

27. PETRY, G. und AMON, H.: Die funktionelle Struktur des Harnblasenepithels und ihre Bedeutung für die urologische Cytodiagnostik.
Klin. Wochenschrift, S. 1371-1379, (1966)

28. PETRY, G. und AMON, H.: Licht- und elektronenmikroskopische Studien über Struktur und Dynamik des Übergangsepithels.
Z. Zellforsch., 69, 587-612, (1966)

29. PINTO DA SILVA, P., DOUGLAS, S. D. and BRANTON, D.: Localization of A antigen on human erythrocyte ghosts.
Nature, Lond., 232, 194-196, (1971)

30. PORTER, K. R., KENYON, K. and BADENHAUSEN, S.: Specialization of the unit membrane.
Protoplasma, 63, 262-274, (1967)

31. RAPOPORT, A., NICHOLSON, T. F. and YENDT, E. R.: Movement of electrolytes across the wall of the urinary bladder in dogs.
Am. J. Physiol., 198, 191-194, (1960)

32. RIEDEL, R.: Das Resorptionsverhalten von Harnblasen unter der Strahlentherapie gynäkologischer Tumoren, nachgewiesen durch die Xenon-133 Resorptions - Exhalationsmessung.
Med. Dissertationsschrift, Tübingen, (1976)

33. SEGREST, J. P., KAHANE, I., JACKSON, R. L. and MARCHESI, V. T.: Major glycoprotein of the human erythrocyte. Evidence for an amphipatic molecular structure. Archs Biochem. Biophys., 155, 167-183, (1973)

34. STAEHELIN, L. A., CHLAPOWSKKI, F. J. and BONNEVILLE, M. A.: Lumenal plasma membrane of the urinary bladder. 1. Three-dimensional reconstruction from freeze-etch images.
J. Cell Biol., 53, 73-91, (1972)

35. VÖLTER, D.: Resorption von radioaktiv markiertem Harnstoff bei normalen, gestauten und entzündeten Harnblasen.
Med. Habilschrift, Tübingen, (1971)

36. VÖLTER, D., BÜRKLE, G., FEINE, U., GHANI, E. und KUMMER, D.: Die Resorption von Harnstoff aus Kaninchenblasen.
Urol. int., 29, 133-147, (1974)

37. VÖLTER, D., REBHOLZ, E. und FEINE, U.: Die Xenon - - Exhalationsmessung, eine Methode zur Diagnostik und Verlaufskontrolle der Zystitis.
Verh. dtsche. Ges. Urol., 25, 260-263, (1974)

38. VÖLTER, D., RIEDEL, R. und WEISSWANGE, V.: Die Xenon - Resorption der Harnblase unter der Strahlenbehandlung gynäkologischer Tumoren.
Verh. dtsche. Ges. Urol., 27, 96-97, (1976)

39. VOGT, W.: Resorption von Pharmaka durch Diffusion. Naumyn - Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharm., 250, 210-231, (1965)

40. WAGNER, H.: Untersuchungen über die vegetative Wirkung bestimmter Steroidhormone. In: Hormone u. Psyche. Die Endokrinologie des alternden Menschen. Hrsg. NOWAKOWSKI, H., S. 314-327. Springer, Berlin, (1958)

41. WARREN, R. C. and HICKS, R. M.: Structure of the subunits in the thick luminal membrane of the rat urinary bladder. Nature, Lond., 227, 280-281, (1970)

42. WULF, E.: Tierexperimentelle und lichtmikroskopische Untersuchungen zur Ätiologie, Pathogenese u. pathologischen Anatomie der Zystitis. Med. Dissertationsschrift, Münster, (1971)

43. ZOLLINGER, H.: Niere und ableitende Harnwege. In: W. DOERR und E. UEHLINGER: Spez. Path. Anatomie, Bd. III, Springer, Berlin, (1966)

Herrn Prof. Dr. Feine danke ich für die Überlassung des Themas der vorliegenden Arbeit; Herrn Prof. Dr. Völter und Herrn Prof. Dr. Bichler von der urologischen Abteilung der chirurgischen Universitätsklinik Tübingen danke ich für die Beratungen bei der Auswahl der Patienten. Besonderer Dank gebührt Herrn Dr. Dr. Müller-Schauenburg und Herrn Küper für ihre wertvollen Ratschläge.
Nicht zuletzt möchte ich mich auch bei all den Patienten bedanken, welche bei den Messungen geduldig und verständnisvoll mitwirkten.

Lebenslauf

Am 25.01.1948 wurde ich, Martin L. S a u r , als Sohn des Geschäftsführers Reinhold Saur und seiner Ehefrau Hildegard Helene geb. Rempfer in Stuttgart geboren. Aufgewachsen bin ich in meinem Elternhaus in Backnang, wo ich nach der Einschulung im April 1954 die Seminarschule Backnang und nach bestandener Aufnahmeprüfung im April 1959 den neusprachlich-naturwissenschaftlichen Zug im Gymnasium Backnang besuchte. Am 14.06.1967 legte ich dort die Reifeprüfung ab.
Danach studierte ich zunächst 4 Semester Biologie an der Universität Tübingen und nahm dann im Wintersemester 1969/70 das Medizinstudium an derselben Universität auf. Dort legte ich am 02.10.1970 die naturwissenschaftliche Vorprüfung, am 28.09.1972 die ärztliche Vorprüfung und am 22.12.1975 das medizinische Staatsexamen ab.
Vom 12.01.1976 bis 11.05.1976 war ich am medizinischen Strahleninstitut der Universität in der nuklearmedizinischen Abteilung, vom 17.05.1976 bis 30.09.1976 im Kreiskrankenhaus Crailsheim auf der chirurgischen Abteilung und vom 01.06.1977 bis 15.10.1977 auf der internen Abteilung desselben Hauses als Medizinal-Assistent beschäftigt. Nach Erlangung der Approbation am 04.10.1977 wurde ich am 01.11.1977 zur Ableistung des Grundwehrdienstes als Sanitätsoffizier zur Bundeswehr einberufen.

Offsetdruck Spengler
Lessingstraße 4 · 7401 Neustetten 1
Telefon (07472) 22145